

Wenn nicht die Niere ursächlich ist

Ungewöhnliche Ursache einer ausgeprägten Proteinurie

Dusan Harmacek^a, dipl. Arzt; Dr. med. Daniel Becker^b; Dr. med. Roman Bühlmann^b;
Dr. med. Benjamin Lyttwin^c; Prof. Dr. med. Daniel G. Fuster^a

^a Universitätsklinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital Bern; ^b Universitätsklinik für Herz- und Gefässchirurgie, Inselspital Bern;

^c Universitätsklinik für Urologie, Inselspital Bern

Hintergrund

Eine Proteinurie >3 g/Tag weist oft auf eine Nierenerkrankung mit glomerulärer Beteiligung hin. Wir präsentieren den Fall einer ausgeprägten Proteinurie ohne Vorhandensein einer schweren Nierenerkrankung.

Fallbericht

Anamnese

Ein 61-jähriger Patient wurde vom Hausarzt wegen Lumbalgien und linksseitiger Leistenschmerzen mit C-reaktivem Protein (CRP) >200 mg/l zugewiesen. Anamnestisch sind eine vor sieben Jahren implantierte Y-Prothese bei infrarenalem Aneurysma sowie eine Colitis ulcerosa erwähnenswert. Die Abklärungen ergaben eine Salmonellen-Sepsis mit einer linkseitigen Coxarthrititis und einem Protheseninfekt. Der Patient wurde resistenzgerecht antibiotisch behandelt und die Entscheidung zur operativen Sanierung des Protheseninfekts wurde getroffen. Präoperativ erfolgte die Einlage eines Doppel-J-Katheters zur Ureterschienung beidseits, um eine intraoperative Verletzung zu vermeiden. Im anspruchsvollen 12-stündigen gefässchirurgischen Eingriff wurde die infizierte Y-Prothese reseziert, der Infekt auch paraaortal radikal debridiert, eine arterielle Rekonstruktion mittels boviner Perikard-Y-Prothese auf die beiden Arteriae iliacae externae mit Revaskularisation beider Arteriae iliacae internae durchgeführt und die Rekonstruktion mittels gestielter Omentumplombe biologisch gesichert. Nach initial unauffälligem Verlauf entwickelte der Patient am 7. postoperativen Tag einen Harnverhalt nach Dauerkatheter-(DK-)Entfernung. Nach DK-Neueinlage kam es zu einer Polyurie mit Urinmengen bis zu 9 l/24 h. Ebenso war der Urin milchig trüb und die semiquantitative Urindiagnostik ergab eine Proteinurie 4+. Ein nephrologisches Konsilium wurde angefordert.

Status

Bei der klinischen Untersuchung präsentierte sich ein afebriler, leicht hypotoner, normokarder Patient mit Anasarka. Bibasal waren die Atemgeräusche abgeschwächt. Die Wunde nach medianer Laparotomie sah reizlos aus. Im Urinbeutel zeigte sich eine milchige, leicht rötlich gefärbte Flüssigkeit (Abb. 1).

Befunde und Diagnose

Laborchemisch imponierte ein erhöhtes CRP (22 mg/l) mit einer normalen Leukozytenzahl und einer Anämie (Hämoglobin 97 g/l). Die Nierenfunktion war normal (Serumkreatinin 79 µmol/l, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] nach CKD-EPI¹ >90 ml/min). Auffallend war eine Hypoalbuminämie (16 g/l). Im Urinstatus zeigten sich eine Proteinurie (4+) sowie eine Glukosurie (3+) und eine Erythrozyturie (4+). Leukozyten und Nitrite im Urin waren negativ. Im Spoturin offenbarten sich eine deutliche Proteinurie (Protein-Kreatinin-Ratio 2570 mg/mmol) und Albuminurie (Albumin-Kreatinin-Ratio 1191 mg/mmol). Das Urinsediment ergab eine isomorphe Erythrozyturie, zahlreiche Leukozyten und vereinzelte hyaline Zylinder. Fettkörper oder

¹ CKD-EPI: «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration»



Dusan Harmacek



Abbildung 1: Milchige, rötlich gefärbte Flüssigkeit im Urinbeutel (mit freundlicher Genehmigung von Marina Mayer, Inselspital Bern).

pathologische Zylinder waren im Urinsediment nicht vorhanden, jedoch zeigte sich im Spoturin eine Triglyzeridkonzentration von 3,71 mmol/l. Das Serumcholesterin war normwertig (3,21 mmol/l) und die Serumtriglyzeride waren nur leicht erhöht (1,83 mmol/l). Aufgrund dieser Befunde wurde die Diagnose einer Chylurie gestellt.

Therapie und Verlauf

Eine fettarme, proteinreiche Kost wurde etabliert, um die Chylusproduktion zu verringern. Im Verlauf zeigte sich eine persistierende Flüssigkeitssekretion im Bereich der distalen Laparotomienäht, sodass bei Verdacht auf einen Platzbauch eine Revisionslaparotomie erfolgte. Die direkt präoperativ durchgeführte retrograde Ureteropyelographie ergab keinen Hinweis auf eine Leckage, die Doppel-J-Katheter wurden als mögliche Ursache der Chylurie entfernt. Intraoperativ zeigten sich eine lockere Fasziennaht ohne relevante Dehiszenz und intraabdominal nur wenig klare freie Flüssigkeit (nüchterner Patient), eine Lymphleckage paraaortal wurde übernäht. Am Folgetag trat eine Makrohämaturie auf mit Harnabflussstörung. Die schliesslich durchgeführte Urethrozystoskopie offenbarte ein grosses Blasenleck. Es erfolgte eine umgehende Revisionslaparotomie mit Übernähung der intraperitonealen Blasenläsion und Single-J-Katheter einlagen beidseits. Retrospektiv war das Blasenleck bereits im Computertomogramm (CT) nach dem Harnverhalt (am 7. postoperativen Tag) zu erahnen. Im Anschluss an diesen Eingriff sistierten die Polyurie und die Chylurie.

Bei persistierender Aszitessekretion über die untere Laparotomienarbe wurde eine weitere Revisionslaparotomie mit intraperitonealem Onlay-Netz, Revision der Lymphgefässe und Einlage von zwei Passivdrainagen im linken Unterbauch und subhepatisch durchgeführt. Hierunter zeigten sich trockene Wundverhältnisse. Jedoch fand sich eine persistierende massive Fördermenge der intraabdominellen Drainagen mit bis zu 8 l/24 h teils klarem, teils milchigem Aszites (Aszitesdiagnostik: Triglyzeride 2,35 mmol/l; Albumin 2 g/l; Serum-Aszites-Albumin-Gradient 11 g/l). Ultraschographisch ergaben sich Zeichen einer portalen Hypertonie, es wurde die Verdachtsdiagnose einer nodulären regenerativen Hyperplasie (NRH) der Leber gestellt. Eine diuretische Therapie wurde eingeleitet, worunter die Fördermenge der Drainagen deutlich abnahm, sodass sie schliesslich bei verheilter Bauchdecke entfernt werden konnten. Nach der mehrwöchigen Hospitalisation konnte der Patient in einem guten Allgemeinzustand in eine Rehabilitationsklinik entlassen werden.

Diskussion

Ätiologisch ist die Chylurie als parasitär und nichtparasitär klassifizierbar. Die lymphatische Filariose gehört zu den häufigsten Ursachen der parasitären Chylurie in endemischen Gebieten (Südost-Asien, Indien, Pazifik, Afrika, Zentral- und Südamerika), wobei die Infektion mit *Wuchereria bancrofti* 90% der geschätzt 120 Millionen Filariosefällen ausmacht [1]. Mit einer Chylurieprävalenz von 0,7–10% handelt es sich jedenfalls um eine eher ungewöhnliche Spätkomplikation der Filariose [2, 3]. Nichtparasitäre Ursachen der Chylurie sind selten und werden in der Literatur meistens nur als Fallberichte und Fallserien publiziert. Die häufigsten Ursachen der Chylurie sind in Tabelle 1 ersichtlich.

Unabhängig von der Ursache führt eine gestörte Zirkulation des retroperitonealen Lymphflusses zu Hypertonie im lymphatischen System, variköser Dilatation der Lymphgefässe, Lymphrückfluss und schliesslich zur Ruptur von Lymphgefässen in die Harnwege – es entsteht eine Fistel zwischen dem Lymph- und Harnwegssystem. In anderen Fällen (Tumoren, Traumata) entsteht eine direkte pathologische Kommunikation oder Leckage von Lymphgefässen in die Harnwege.

Im Fall unseres Patienten zeigte sich eine ungewöhnliche Ursache der Chylurie. Es bestanden einerseits mehrere postoperative intraabdominale Lymphlecks mit relevanter Chylasitesproduktion. Zusätzlich kam es zu einer Dekompensation der bisher unbekannten portalen Hypertonie bei Verdacht auf NRH der Leber mit massiver Aszitesproduktion. Vermutlich entstand die Hepatopathie im Rahmen einer langjährigen Azathioprintherapie bei Colitis ulcerosa. Durch die frische Laparotomienarbe und die unentdeckte Blasenleckage wurde der Chylasites im Sinne des geringsten Widerstandes sowohl über die Bauchdecke als auch über die Blase drainiert. Der Harnverhalt am 7. postoperativen Tag war wahrscheinlich der Auslöser der intraperitonealen Blasenperforation. Daher muss man davon ausgehen, dass die Chylurie in diesem speziellen Fall die Folge des Chylasites ist.

Tabelle 1: Die häufigsten Ursachen einer Chylurie (nach Graziani et al. [5]).

Parasitär	Nichtparasitär
Lymphatische Filariose	Traumatisch
Zystizerkose	Tumoren
Echinokokkose	Angeborene Malformationen (Lymphangiom)
Malaria	Schwangerschaft
Ascariasis	Aortenaneurysmata
	Granulomatöse Infektionen (Tuberkulose, Mykosen)

Die Ausscheidung milchigen Urins ist das Hauptmerkmal der Chylurie. Die Patientinnen und Patienten können asymptomatisch sein oder an kolikartigen Flankenschmerzen leiden, die typischerweise nachts nach einem fettreichen Essen auftreten. Der Verlauf ist üblicherweise schubförmig remittierend; in etwa der Hälfte der Fälle tritt eine Spontanremission ein [4]. Im Falle einer persistierenden Chylurie kann jedoch der Verlust von fettlöslichen Vitaminen, Proteinen und Lymphozyten zu einer schweren Malnutrition, einem Immundefekt und einer Hyperkoagulabilität führen [5].

Die chemische Urindiagnostik mittels Teststreifen zeigt üblicherweise eine schwere Proteinurie und eine mässige Hämaturie. Der Urin-Teststreifen ist für die Leukozyturie typischerweise negativ (ausser bei Vorhandensein einer konkomitanten Harnwegsinfektion), da der Test auf Beweis von Granulozytenesterase basiert. So zeigte sich auch bei unserem Patienten eine negative Leukozyturie im Urin-Teststreifen, während in der mikroskopischen Urinsedimentuntersuchung zahlreiche Leukozyten (Lymphozyten) nachweisbar waren.

Die Unterscheidung von einem nephrotischen Syndrom ist wichtig, da eine Nierenbiopsie oder sogar empirische Therapie mit Immunsuppressiva vermieden werden kann (Tab. 2). Die Urinsedimentdiagnostik ist dabei zentral. Im Gegensatz zum nephrotischen Syn-

drom sind bei Chylurie keine Fetttropfchen oder -körper, Lipid-, Wachs- oder Nierenepithelzellzyylinder im Urinsediment vorhanden. Durch die Fistulierung von Lymphgefässen zu Harnwegen kommt es häufig zu Blutgefässverletzungen mit Hämaturie. Die Erythrozyten im Urinsediment sind isomorph verglichen mit einer dysmorphen Erythrozyturie bei glomerulärer Hämaturie. Differentialdiagnostisch kommt bei einem trüben Urin auch eine massive Kristallurie infrage. Der Befund von Kalziumphosphatkristallen im alkalischen Urin oder von Harnsäurekristallen im sauren Urin ist diagnostisch.

Die weitere Diagnostik fokussiert auf die exakte Lokalisation der pyelolymphatischen Kommunikation. Ultraschographisch kann bereits beim Befund einer Ektasie des Nierenbeckenkelchsystems zwischen einem uni- oder bilateralen Problem unterschieden werden. Die urologische Abklärung mittels Ureteropyelographie kann eine direkte Visualisierung einer Fistel ermöglichen; sie ergibt jedoch wenig Information über die komplexe Lymphgefässanatomie. Ein CT bietet oft keine bessere Diskriminationsfähigkeit, da die Lymphgefässe mit jodhaltigen Kontrastmitteln nicht gut darstellbar sind. Das CT ermöglicht jedoch, nichtparasitäre Ursachen der Chylurie zu entdecken [6]. Dank der besseren Abbildung von Weichgewebe bietet eine Magnetresonanztomographie (MRT) eine bessere Darstellung des Retroperitoneums. In einigen in der Literatur beschriebenen Fällen konnte durch eine moderne 3D-MR-Lymphangiographie die lympho-urinäre Kommunikation genau demonstriert werden [7, 8]. Als Goldstandard für die Darstellung des Lymphgefässsystems gilt eine Lymphangiographie. Dieses technisch anspruchsvolle Verfahren erfordert eine Punktion von kleinen Lymphgefässen am Fussrücken, das Einspritzen von fetthaltigem Kontrastmittel in das Lymphgefässsystem gefolgt von seriellen abdominell-pelvinen Röntgenaufnahmen [9, 10]. Die diagnostische Lymphangiographie ist bisweilen therapeutisch dank der sklerosierenden Eigenschaften der eingesetzten Kontrastmittel. Eine nichtinvasive und vergleichbar genaue Alternative zur Lymphangiographie bietet die Lymphszintigraphie [11].

Aufgrund der hohen Rate an Spontanremissionen ist die Chylurie in mild verlaufenden Fällen oft nicht therapiebedürftig [4]. Bei Patientinnen und Patienten mit persistierender Chylurie und Zeichen der Malnutrition ist eine fettarme und proteinreiche Diät supplementiert mit mittelkettigen Triglyzeriden indiziert [12]. Falls eine konservative diätetische Behandlung nicht ausreicht, kann die Instillation von sklerosierenden Substanzen (wie z.B. Silbernitrat) ins Nierenbecken versucht werden [13]. In refraktären Fällen ist die

Tabelle 2: Klinische und laborchemische Charakteristika von Chylurie und nephrotischem Syndrom.

	Chylurie	Nephrotisches Syndrom
Ausbruch und Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> • Episodisch und remittierend • Erhöht mit fettreicher Diät • Erniedrigt mit fettarmer Diät 	<ul style="list-style-type: none"> • Graduell und persistent • Erhöht mit proteinreicher Diät
Klinische Präsentation		
Flankenschmerz und Nierenkolik	+++	-
Ödem	+/-	+++
Hypoalbuminämie	+/-	+++
Hypercholesterinämie	-	+++
Urindiagnostik		
Trüb und milchig	+++	-
Flocken im Urin	+++	-
Makrohämaturie	+/-	-
Urinsediment		
Lymphozyten	+++	-
Mikrohämaturie	++	+/-
Erythrozyten Morphologie	Isomorph	Dysmorph
Pathologische Zylinder	-	++ (Erythrozyten-, Wachs-, Zell-, Lipidzylinder)
Lipidurie	- (Chylomikronen und Triglyzeride im Überstand)	Fettkörper, Lipidzylinder

chirurgische oder retroperitoneoskopische renale pedikuläre lymphatische Diskonnektion die Methode der ersten Wahl [14].

Obwohl die Chylurie eine seltene postoperative Komplikation darstellt, sollte man bei einer Konstellation von ausgeprägter Proteinurie ohne Hinweise auf eine glomeruläre Schrankenstörung an eine Chylurie denken. Bei Chylurie als Traumafolge müssen auch atypische Lokalisationen der Lymphleckage in Betracht gezogen werden.

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Korrespondenz:
Dusan Harmacek, dipl. Arzt
Département des sciences
biomédicales
Faculté de biologie
et de médecine
Université de Lausanne
Rue du Bugnon 27
CH-1011 Lausanne
dusan.harmacek[at]unil.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Chylurie ist eine ungewöhnliche Ursache einer Proteinurie.
- Eine schubförmige Ausscheidung von milchigem Urin, abhängig von der Nahrungsaufnahme, ist für eine Chylurie typisch.
- Im Unterschied zum nephrotischen Syndrom zeigt sich bei Chylurie ein inaktives Urinsediment mit isomorphen Erythrozyten. Der Triglyzerid-nachweis im Urin ist pathognomonisch.
- Ist die Diagnose einer Chylurie bestätigt, müssen in einem zweiten Schritt die Ursache eruiert und der Ort der pathologischen Kommunikation zwischen Lymph- und Harnwegssystem lokalisiert werden.
- In etwa der Hälfte der Fälle tritt eine Spontanremission ein.

Literatur

- 1 Taylor MJ, Hoerauf A, Bockarie M. Lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Lancet*. 2010;376(9747):1175–85.
- 2 Abeygunasekera AM, Sutharshan K, Balagobi B. New developments in chyluria after global programs to eliminate lymphatic filariasis. *Int J Urol*. 2017;24(8):582–8.
- 3 Diamond E, Schapira HE. Chyluria – A review of the literature. *Urology*. 1985;26(5):427–31.
- 4 Ohyama C, Saita H, Miyasato N. Spontaneous Remission of Chyluria. *J Urol*. 1979;121(3):316–7.
- 5 Graziani G, Cucchiari D, Verdesca S, Balzarini L, Montanelli A, Ponticelli C. Chyluria Associated with Nephrotic-Range Proteinuria: Pathophysiology, Clinical Picture and Therapeutic Options. *Nephron Clin Pract*. 2011;119(3):c248–54.
- 6 Panchal VJ, Chen R, Ghahremani GG. Non-tropical chyluria: CT diagnosis. *Abdom Imaging*. 2012;37(3):494–500.
- 7 Verjans V, Peluso J, Oyen R, Maes B. Magnetic resonance imaging of non-tropical chyluria due to distal thoracic duct obstruction. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):3200–1.
- 8 El Mouhadi S, Arrivé L. Magnetic resonance lymphography of chyluria. *Kidney Int*. 2010;78(7):712.
- 9 Akisada M, Tani S. Filariasis Chyluria in Japan. Lymphography, Etiology, and Treatment in 30 Cases. *Radiology*. 1968;90(2):311–7.
- 10 Dong J, Xin J, Shen W, Chen X, Wen T, Zhang C, et al. Unipedal Diagnostic Lymphangiography Followed by Sequential CT Examinations in Patients With Idiopathic Chyluria: A Retrospective Study. *Am J Roentgenol*. 2018;210(4):792–8.
- 11 Pui MH, Yueh TC. Lymphoscintigraphy in chyluria, chyloperitoneum and chylothorax. *J Nucl Med*. 1998;39(7):1292–6.
- 12 Hashim SA, Roholt HB, Babayan VK, Van Itallie TB. Treatment of Chyluria and Chylothorax with Medium-Chain Triglyceride. *N Engl J Med*. 1964;270(15):756–61.
- 13 Dhabalia JV, Pujari NR, Kumar V, Punia MS, Gokhale AD, Nelivigi G. Silver Nitrate Sclerotherapy for Chyluria: Evaluation for the Optimal Instillation Regime. *Urol Int*. 2010;85(1):56–9.
- 14 Zhang X, Zhu QG, Ma X, Zheng T, Li HZ, Zhang J, et al. Renal pedicle lymphatic disconnection for chyluria via retroperitoneoscopy and open surgery: report of 53 cases with followup. *J Urol*. 2005;174(5):1828–31.